

1/3,AB/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

001403343

WPI Acc No: 1975-53046W/197532

Vasodilat ry tetra-hydr -isoquinoline derivs prepn - by hydrolysis of
c rresp acyl deriv

Patent Assignee: TANABE PHARM CO LTD (TANA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

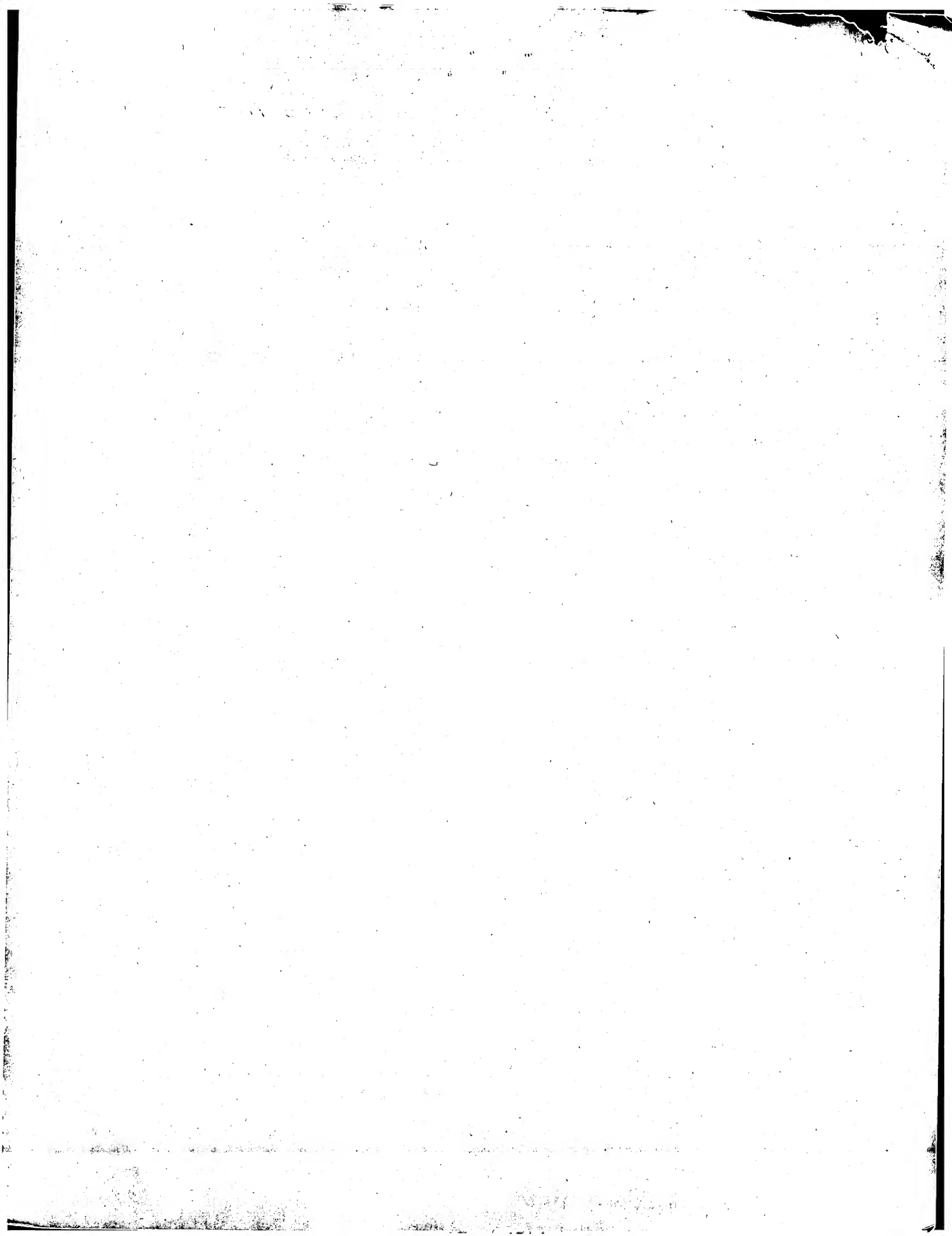
Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 50035175	A	19750403				197532 B
JP 77046232	B	19771122				197750

Priority Applications (No Type Date): JP 7386072 A 19730731

Abstract (Basic): JP 50035175 A

Title derives. of formula (I) (A = phenyl substd. by 3-lower alkoxy
gps) are prepd. by hydrolysis of7-acyloxy-1-benzyl-1,2-3,4-tetrahydroisoquinoline derivs. (II) (R' =
acyl). In an example 1g7-acetoxy-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoli- ne
HCl in 10% HCl-EtOH (1:2) was refluxed 3 hr. to give 98%7-hydroxy-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoli-
ne-HCl.

?





特 許 願 (ロ)



昭和 48 年 7 月 31 日

特 許 庁 長 官 殿

1. 発 明 の 名 称
テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

2. 発 明 者
埼玉県大宮市北袋 2-385 田辺製薬株式会社

3. 特許出願人
入 江 邦 彦 (ほか4名)

郵便番号 541
大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地
(295) 田辺製薬株式会社
代表者 平 林 忠 雄

4. 代 理 人
郵便番号 532
大阪府大阪市東淀川区加島町962番地
田辺製薬株式会社内
(6461) 弁理士 中 嶋 正 二



48 086072

方 式 審 査 (有)

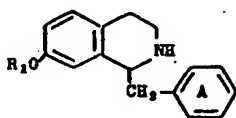
明 細 書

発 明 の 名 称

テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法

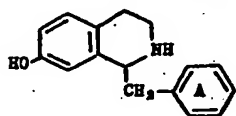
特 許 請 求 の 範 囲

一般式



(但し、R₁は有機アシル基を表わし、環Aは低級アルコキシ基3個で置換されているフェニル基を表わす。)

で示される7-アシルオキシ-1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式



① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-35175

④ 公開日 昭50.(1975) 4. 3

② 特願昭 48-86072

② 出願日 昭48.(1973) 7.3/

審査請求 未請求 (全7頁)

庁内整理番号

6855 44

7043 44

⑤ 日本分類

16 E433

30 B4

⑤ Int.Cl²

C07D217/02H

A61K 31/47

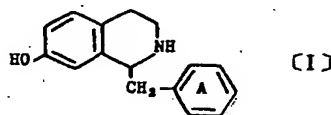
- 2 -

(但し、環Aは前記と同一意味を有する。)

で示されるテトラヒドロイソキノリン誘導体の製法。

発 明 の 詳 細 な 説 明

本 発 明 は 一 般 式

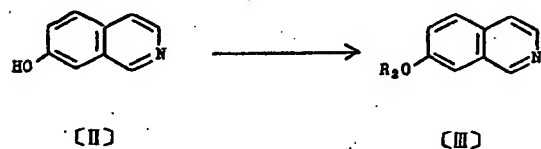


(但し、環Aは低級アルコキシ基3個で置換されているフェニル基を表わす。)

で示される新規テトラヒドロイソキノリン誘導体の製法に関する。

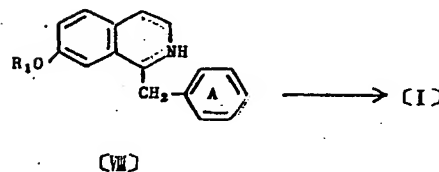
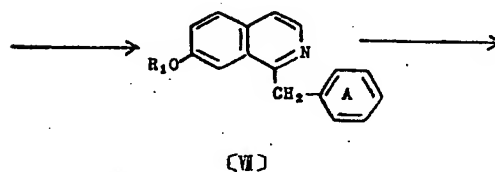
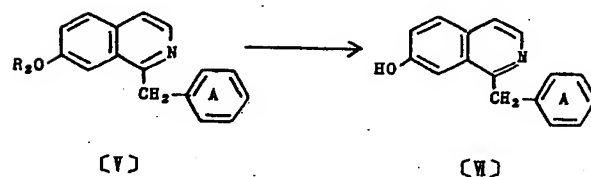
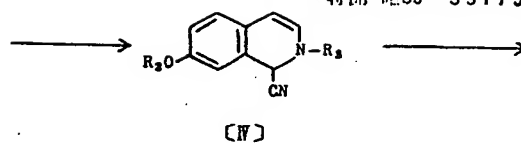
すでに西独特許公開公報第2162563号、特公昭48-7114号等により、6-ヒドロキシ-1-トリメトキシベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン等が血管拡張作用を有する有用な化合物であることが知られている。しかしながらこのような1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン骨格の6位にヒドロキシ基を有

する化合物の製造は比較的容易であるが、7位にのみヒドロキシ基を有する化合物の製造は容易ではない。本発明者らは研究の結果、7位にのみヒドロキシ基を有する種々の化合物の製造に成功すると共に、そのうち特に1位にトリアルコキシベンジル基を有する1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体〔I〕が前記公知化合物に比し著しく強い血流増加作用を有することを見出した。例えば7-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(塩酸塩)は対応する6-ヒドロキシ化合物に比し、犬の総頸動脈血流増加作用が約10倍以上強力であった。本発明によれば、当該目的化合物〔I〕は下記反応式で示される方法により製することが出来る。



(但し、R₁およびR₂は同一又は異なる有機アシル基、R₃はアラルキル基を表わし、環Aは前記と同一意味を表わす。)
即ち、まず7-ヒドロキシイソキノリン〔II〕に適当なアラルキル化剤例えばアラルキルハライドを反応させてそのヒドロキシ基をのちに還元によって再生し得るアラルキル基例えばベンジル基で保護し、このようにして得た7-アラルコキシイソキノリン〔III〕を適当な有機アシル化剤およびニトリル化剤と反応させて2-アシル-7-アラルコキシ-1-シアノ-1,2-ジヒドロイソキノリン〔IV〕とする。次いで、化合物〔IV〕を常法によりアルカリ金属塩に変えたのちトリアルコキシベンジルハライドと縮合反応させて対応する2-アシル-7-アラルコキシ-1-シアノ-1-トリアルコキシベンジル体とし、これを加水分解して7-アラルコキシ-1-トリアルコキシベンジールイソキノリン〔V〕とする。さらに、この化合物〔V〕を常法により還元脱アラルキルして7-ヒドロキシ-1-トリ

特開 昭50-35175(2)



リアルコキシベンジールイソキノリン〔V〕としたのち、適当な有機アシル化剤と反応させて7-アシルオキシ-1-トリアルコキシベンジールイソキノリン〔VI〕とする。
このようにして得た、化合物〔VI〕のイソキノリン骨格を常法により還元して7-アシルオキシ-1-トリアルコキシベンジール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン〔VII〕とし、これを加水分解して7-ヒドロキシ-1-トリアルコキシベンジール-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン〔I〕を製することが出来る。又、化合物〔V〕の還元反応により化合物〔I〕を直接製することも出来るが、該還元反応は低収率である。
上記本発明の反応をさらに詳しく説明すると、まず原料化合物〔II〕のアラルキル化反応は常法に従い適当な脱酸剤の存在下にアラルキル化剤を作用させて行なう。反応は室温にても進行するが加熱下により好適に進行する。アラルキル化剤としては、例えばベンジルハライド、 α -アラルキルベンジルハライド等が使用出来、

溶媒としては低級アルカノール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等より適宜選択出来る。

このようにして得られる化合物〔Ⅲ〕とアシル化剤およびニトリル化剤との反応は、所謂ライセルト反応の常法により水性溶媒又は無水溶媒中で実施することが出来る。アシル化剤としてはこの種の反応に常用される例えばベンゾイルハライドの如き酸ハライドを使用するのが適当である。ニトリル化剤としては例えばシアン化水素、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム等が適している。例えばシアン化カリウムを使用する場合は、化合物〔Ⅲ〕を塩化メチレンの如き溶媒に溶解後シアン化カリウムの水溶液を加え寒剤等にて0℃以下に冷却しながらベンゾイルクロリドを反応させることにより好適に実施出来る。反応溶媒としてはこの他、クロロホルム、ベンゼン、テトラヒドロフラン等が適当である。尚、アシル化剤としては上記の他、脂肪族酸ハライド例えばアセチルクロリド等も使用出来る。

シベンジル-1,2-ジヒドロイソキノリン、の加水分解は含水低級アルカノール中アルカリ例えばカ性アルカリ、炭酸アルカリ等の存在下に加熱することにより実施出来、低級アルカノールとしては例えばメタノール、エタノール、プロパノール等が使用出来る。

このようにして得られる化合物〔Ⅴ〕の脱アラルキル反応は常法により接触還元することにより進行し、例えば化合物〔Ⅴ〕の含水エタノール溶液に触媒として10%パラジウム・炭素を加え水素気流中常温常圧で還元することにより実施出来る。本反応において化合物〔Ⅴ〕は遊離塩基、その酸塩又はそれらの混合物でも使用出来、溶媒としては通常接触還元で使用し得る溶媒であればいずれも好適に使用出来る。触媒としてはこの他、白金系、ニッケル系、コバルト系触媒等も適宜選択される。尚、上記還元反応においても白金系触媒を用いた場合には化合物〔Ⅴ〕と共に、少量ではあるが最終目的化合物〔Ⅰ〕が生成する。

特開 昭50-35175(3)

続いて化合物〔Ⅳ〕とトリアルコキシベンジルハライドとの反応は、まず無水溶媒中で化合物〔Ⅳ〕を塩基性試薬でアルカリ金属塩となし、これにトリアルコキシベンジルハライドを作用させることにより実施出来る。反応は0℃以下、好ましくは-10℃以下にて好適に進行する。トリアルコキシベンジルハライドとしては例えばトリメトキシ-、トリエトキシ-、トリプロポキシ-ベンジルハライド等があげられる。塩基性試薬としては例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、水素化アルカリ金属（水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等）、アルカリ金属アミド（ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等）等を使用出来、溶媒としてはベンゼン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が適当である。

ここに得られる粗製油状物、2-アシル-7-アラルコキシ-1-シアノ-1-トリアルコキ

このようにして得られる化合物〔Ⅵ〕とアシル化剤との反応は、所謂ショットン・パウマン反応の常法により実施することが出来る。

アシル化剤としては通常用いられる酸ハライド、酸無水物等カルボキシル基における反応性誘導体が使用出来、反応は脱酸剤の存在下又は非存在下に進行する。例えば化合物〔Ⅵ〕をカ性アルカリを含む水に溶解し氷水冷却下にアシル化剤を加えることにより化合物〔Ⅶ〕を得ることが出来る他、アシル化剤として無水酢酸を使用する場合にはこれと化合物〔Ⅵ〕とを単に加熱するだけで好適に実施出来る。

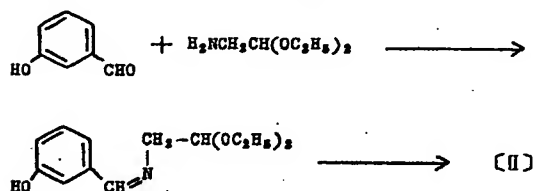
尚、化合物〔Ⅵ〕を接触還元して化合物〔Ⅰ〕を得ることも出来るが該還元反応は長時間を要すると共に収率も好ましくない。

次いで化合物〔Ⅶ〕の骨格の還元は常法により接触還元することにより実施出来る。例えば化合物〔Ⅶ〕を適当な溶媒中白金系触媒を用いて常圧乃至加圧下に還元することにより好適に実施される。いずれの場合も反応は室温乃至加温下に

進行し、溶媒としては例えばメタノール、エタノールの如き低級アルカノール、酢酸の如き低級脂肪酸又はそれらのエステル等を用いるのが適当であり、液性は塩酸性とするとき還元がより好適に進行する。

このようにして得られる化合物〔Ⅶ〕の加水分解反応は常法により適当な溶媒中、この種の反応に常用される酸又はアルカリの存在下に実施出来る。例えば化合物〔Ⅶ〕の含水エタノール溶液に塩酸を加え加熱することにより反応は好適に進行し、反応液を濃縮すれば化合物〔Ⅰ〕はその塩酸塩として得られる。

尚、化合物〔Ⅲ〕～〔Ⅵ〕はいずれも新規化合物であり、本発明の原料化合物〔Ⅱ〕は下記ルートにより合成することが出来る。



塩化メチレン 10 ml 溶液を 1 時間半で加え、更に 0℃ で 2 時間かくはんする。塩化メチレン層を分取し 10% 塩酸にて振とうして未反応原料を除き (5.4 g を回収する。) 次いで塩化メチレン層を 10% 水酸化ナトリウム、水の順で洗浄し乾燥する。溶媒を留去して粗製の 7-ベンジルオキシ-2-ベンゾイル-1-シアノ-1,2-ジヒドロイソキノリン 12 g が得られる。収率 51.4%。

本品はエタノール・水より再結晶すれば n_D^{20}
1.63~1.65 を示す。

(3) 72%水素化ナトリウム710gを無水
n-ヘキサンで洗浄し次いでジメチルホルム
アミド20mlに分散させ、寒剤にて-10℃
以下に冷却しつつ7-ベンジルオキシ-2-
ベンゾイル-1-シアノ-1,2-ジヒドロイ
ソキノリン4.0gのジメチルホルムアミド3
0ml溶液を滴下する(30分を要す)。

これに、3,4,5-トリメトキシベンジルクロ
リド2.6gのジメチルホルムアミド10ml溶

特開 昭50-35175(4)

实施例 1

(1) 7-ヒドロキシイソキノリン30gをエタノール45.0mlに溶解し水酸化カリウム12gの水40ml溶液およびベンジルクロリド27.5gを加え5時間還流する。エタノールを減圧下に留去し残査をクロロホルムで抽出する。クロロホルム抽出液を2%水酸化ナトリウム液次いで水にて洗浄し乾燥する。溶媒を留去し得られる黒褐色の結晶をシリカゲル200gを用いるカラムクロマト精製(クロロホルム溶出)に附し粗製の7-ベンジルオキシイソキノリン17gを得る。収率35%。本品はエタノール・水より再結晶すればmp. 113.0~113.5℃を示す。

塩酸塩：mp 216～219℃（水より再結晶）

(2) 7-ベンジルオキシソキノリン 15 g
の塩化メチレン 150 ml 溶液にシアン化カリ
ウム 10 g の水 75 ml 溶液を加え、かくはん
しつつ 0℃ にてベンゾイルクロリド 10 g の

液を20分で滴下し冷媒をはずし室温まで内温を上昇させる。反応液を水に注ぎベンゼンで抽出しベンゼン層を希塩酸次いで水で洗浄後乾燥する。溶媒を留去し残渣(6.3g)をエタノール100mlに溶かし水酸化ナトリウム10gの水25ml溶液を加え3時間還流する。溶媒を留去し残渣をベンゼン抽出しベンゼン層を水洗後乾燥する。溶媒を留去して得られる油にエーテルを加えると粗結晶として7-ベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン2,4gが得られる。収率53%。本品はエタノールより再結晶すればmp 127.5~128℃を示す。

(4) 7-ベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン2.6g, その塩酸塩0.8g, 10%パラジウム・炭素0.8g, エタノール100ml, 10%塩酸1mlおよび水10mlの混合物を水素気流中に振とうし, 水素200mlを吸収させる。触媒をろ去し, 溶媒を留去し, 残渣をアンモニア水

にてアルカリ性となし酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水洗乾燥後溶媒を留去すると粗製の7-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン1.8gが得られる。収率69.3%。本品はメタノールより再結晶すればmp 192-195℃を示す。

(6) 7-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン1.8gを水酸化ナトリウム0.25gの水10ml溶液に溶かし氷水冷却下激しくかくはんしつつ無水酢酸5mlを加える。白色析出物が生じるがそのまま30分かくはんし酢酸エチルで抽出する。抽出層を水洗乾燥後溶媒を留去して得られる油(1.97g)にエーテルを加えてこすると固化し粗製の7-アセトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン1.2gを与える。収率59.1%。本品はイソプロピルエーテルより再結晶すればmp 106-107℃を示す。

リン塩酸塩0.88gが得られる。収率98%。本品はエタノール・イソプロピルエーテルより再結晶すればmp 215-221℃(分解)を示す。

尚、遊離塩基はエタノール・水より再結晶すればmp 150-151℃を示す。

実施例2

7-ベンジルオキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン1.6g, 酸化白金0.5g, 塩化水素を5%含むエタノール溶液2滴およびエタノール50mlの混合物を水素気流中に振とうし, 水素40mlを吸収させる。触媒をろ去し, 減圧下に溶媒を留去し乾固すると7-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン塩酸塩および7-ヒドロキシ-1-(3,4,6-トリメトキシベンジル)-イソキノリン塩酸塩および7-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の混合物が得られる。

特開 昭50-35175(5)

(6) 7-アセトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-イソキノリン1.2g, 酸化白金0.5g, 塩化水素を5%含むエタノール溶液10滴, エタノール100mlおよび水10mlの混合物を水素気流中に振とうし, 水素約200mlを吸収させる。触媒をろ去し, 溶媒を留去し, 得られる油に塩化水素を5%含むエーテル溶液を加えると粗製の7-アセトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩1.4gが得られる。収率100%。本品はエタノール・エーテルより再結晶すればmp 169-172℃を示す。

(7) 7-アセトキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩1gに10%塩酸5mlおよびエタノール10mlを加え3時間還流する。減圧下に溶媒を留去し乾固すると粗製の7-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノ

ルを含水エタノールより再結晶を繰返すと該テトラヒドロイソキノリン塩酸塩0.4gが得られる。収率31.5%。

本品は実施例1により得られた標品と物理恒数が一致する。

実験例

体重13kg前後の雄性雑犬をベントバルビタール・ナトリウム塩(30mg/kg i.v.)で麻酔した後, 人工呼吸下で右総頸動脈を露出し, 短形波電磁流計のフロープローブ(flow probe)(内径3-4mm)を装着して総頸動脈血流量を測定した。

実験に供した検体は7-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(図面の曲線1)と, 6-ヒドロキシ-1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(図面の曲線2)およびババベリン塩酸塩(図面の曲線3)との3化合物である。

検体は動脈内に挿入したポリエチレン管を介して投与し、測定は検体投与後、直ちに行なった。

実験結果は図面に示す通りである。

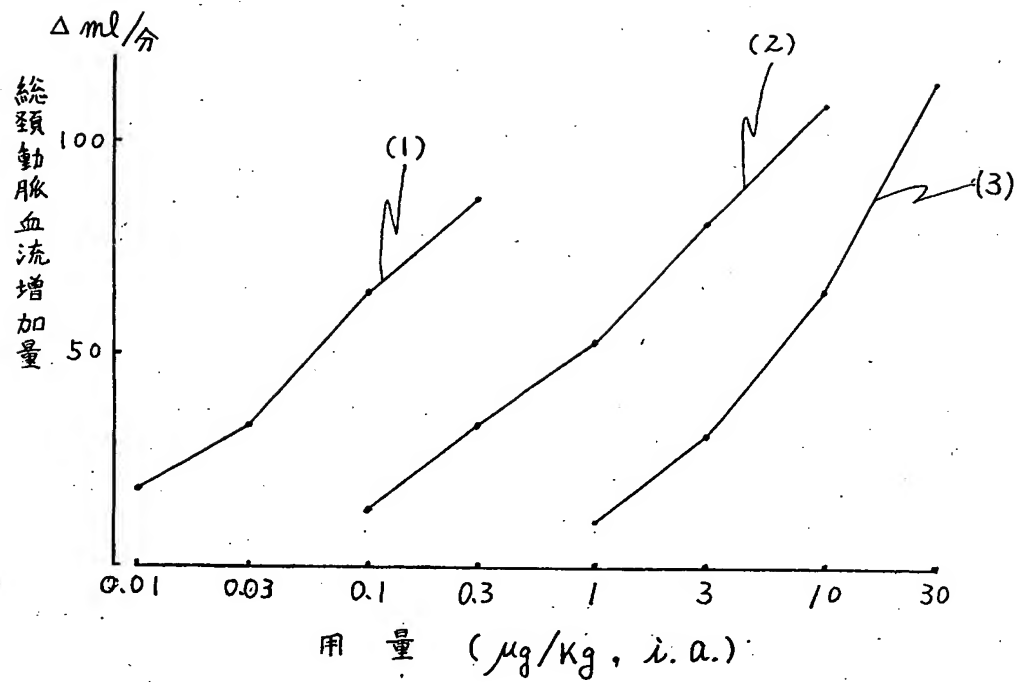
図面の簡単な説明

図面は検体の動脈内投与による総頸動脈血流—用量作用曲線を示す。

代理人 弁理士 中 嶋 正



図 面



5. 添附書類の目録

- | | |
|-------------|-----|
| (1) 願 書 副 本 | 1 通 |
| (2) 明 細 書 | 1 通 |
| (3) 委 任 状 | 1 通 |
| (4) 願 面 | 1 通 |



6. 前記以外の発明者

東京都豊島区東池袋2-3-2

寺 屋 信 美

東京都杉並区喜多2丁目9番11号

習 賀 肇 隆

埼玉県浦和市榎原1343-1-603

池 賀 正 郎

埼玉県久喜市吉久喜899-9

佐 藤 匡 徳

